Lane Medical Library

Chemische Abteilung des Patholog. Instituts der Universität Berlin

Über die Wirkung des Insulins auf den Zuckergehalt des Blutplasmas und der Formelemente

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Margot Sperling

aus Berlin

Tag d.Promot.16.X.26.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer, Berlin W 9

1926

50

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Geheimrat Prof. Dr. Goldscheider

Referent: Prof. Dr. Rona

Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. Lubarsch

Sonderabdruck aus „Biochemische Zeitschrift", Bd. 175, Heft 4/6

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung war, die Verteilung des Traubenzuckers auf Plasma und Formelemente bei alimentärer Hyperglykämie unter sonst normalen Bedingungen und unter Insulinwirkung zu untersuchen.

I.

Die angewandte Methode war die folgende. Den Kaninchen wurden nach der Nüchtern-Blutentnahme 15 bis 20 g Traubenzucker „*Kahlbaum*", in etwa 60 ccm Wasser gelöst, mit der Schlundsonde gegeben. Die Versuchspersonen aßen nach der ersten Blutentnahme 125 g Rohrzucker. Sofort nach der Blutentnahme, die in den in den Protokollen angegebenen Zeiträumen erfolgte, wurden die Hämatokritröhrchen mit dem mit FNa versetztem Blute gefüllt und bis zur Volumenkonstanz zentrifugiert. Die Blutentnahme betrug durchschnittlich 1,5 ccm. In dem Plasma und in dem Vollblut wurden der Gehalt an reduzierender Substanz nach der Methode von *Hagedorn-Jensen* bestimmt und der Traubenzuckergehalt der Formelemente aus den Analysenbefunden nach folgender Gleichung berechnet:

$$FZ = \frac{100\ VBZ - PLZ\ .\ Pl\text{-}Vol.}{F\text{-}Vol.},$$

wobei bedeutet:

FZ = Formelementzucker, d. h. Milligramm Zucker in 0,1 ccm Formelemente.
VBZ = Vollblutzucker, d. h. Milligramm Zucker in 0,1 ccm Vollblut.
PLZ = Plasmazucker, d. h. Milligramm Zucker in 0,1 ccm Plasma.
F-Vol. = Prozent Volumenanteil der Formelemente im Vollblut.
Pl-Vol. = Prozent Volumenanteil des Plasmas im Vollblut.

Sämtliche Zahlen in den Tabellen sind Mittelwerte aus zwei gut übereinstimmenden Analysen.

Das Ergebnis der ersten Reihe der Untersuchungen, die die Verhältnisse bei der Hyperglykämie ohne Insulinwirkung prüften, ist in den Tabellen I und II wiedergegeben.

Tabelle 1.

Ohne Insulin mit alimentärer Hyperglykämie.

1	2	3	4	5	6	7
Protokoll-Nr.	Versuchsanordnung	Glucose in 0,1 ccm			Das Blut enthält Form-elemente Vol.-Proz.	Die Glucose-konz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Serum
		Vollblut mg	Plasma mg	Form-elemente mg		
7	Kaninchen 2, 2200 g.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h15′	0,113	0,117	0,102	27	12,3
	30 g Glucose in etwa 100 ccm Aq. per Magensonde.					
	2. Blutentnahme 11h00′	0,183	0,221	0,080	27	63,8
	3. „ 11 45	0,217	0,224	0,197	26	12,05
	4. „ 12 30	0,221	0,252	0,101	20,5	59,9
	5. „ 1 15	0,211	0,242	0,145	30,5	39,6
8	Kaninchen 2.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 11h15′	0,114	0,130	0,076	26	41,5
	15 g Glucose in etwa 100 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 12h15′	0,142	0,149	0,117	22	21,5
	3. „ 1 15	0,162	0,173	0,132	27	23,7
	4. „ 2 00	0,198	0,211	0,152	22	28,0
	5. „ 2 45	0,180	0,198	0,108	20	45,5
9	Kaninchen 1, 2500 g.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h15′	0,118	0,118	0,118	21	0
	15 g Glucose in etwa 100 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h15′	0,227	0,260	0,138	27	46,9
	3. „ 12 15	0,186	0,219	0,069	22	54,4
	4. „ 1 15	0,158	0,202	0,0018	22	99,8
	5. „ 2 15	0,146	0,176	0,062	26	64,8
12	Kaninchen 1.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 11h15′	0,098	0,114	0,034	20	70,2
	15 g Glucose in 60 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 12h15′	0,193	0,222	0,115	27	48,2
	3. „ 1 00	0,166	0,205	0,022	21,5	89,3
	4. „ 2 00	0,149	0,170	0,078	23	54,1
	5. „ 2 45	0,142	0,161	0,071	21	55,9
13	Kaninchen 2.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h15′	0,113	0,128	0,074	26	42,2
	15 g Glucose in 50 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h15′	0,180	0,201	0,119	26	40,8
	3. „ 12 15	0,139	0,168	0,045	23	73,2
	4. „ 1 15	0,136	0,150	0,088	22	41,3
	5. „ 2 30	0,128	0,136	0,100	21	26,5
14	Kaninchen 1.					
	Sicherlich nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h30′	0,134	0,172	0,024	25,5	86,0
	15 g Glucose in 15 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h30′	0,222	0,266	0,082	27	68,8
	3. „ 12 30	0,216	0,239	0,125	20	60,0
	4. „ 1 30	0,179	0,210	0,065	21,5	69,1
	5. „ 2 30	0,163	0,174	0,130	25	25,3

Tabelle I (Fortsetzung).

1 Protokoll-Nr.	2 Versuchsanordnung	3 Glucose in 0,1 ccm: Vollblut mg	4 Glucose in 0,1 ccm: Plasma mg	5 Glucose in 0,1 ccm: Formelemente mg	6 Das Blut enthält Formelemente Vol.-Proz.	7 Die Glucosekonz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Serum
15	Kaninchen 2. Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h00′	0,121	0,139	0,072	27	48,2
	15 g Glucose in 50 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h00	0,213	0,259	0,070	24,25	73,0
	3. „ 12 00′	0,204	0,229	0,136	26,5	40,6
	4. „ 1 15	0,167	0,179	0,128	23,5	28,5
	5. „ 2 30	0,153	0,170	0,102	25	40,0
17	Kaninchen 2. Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h30′	0,133	0,149	0,050	16	66,4
	15 g Glucose in 50 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h30′	0,230	0,270	0,058	19	78,5
	3. „ 12 45	0,222	0,246	0,106	17	56,9
	4. „ 1 30	0,186	0,205	0,108	19,5	47,3
	5. „ 2 30	0,154	0,182	0,023	17,5	87,4
18	Kaninchen 3, 2300 g. Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h30′	0,188	0,214	0,114	26,25	46,7
	15 g Glucose in 50 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h30′	0,275	0,331	0,142	29,5	56,8
	3. „ 12 30	0,248	0,286	0,153	28,5	46,2
	4. „ 1 30	0,233	0,271	0,123	26	54,6
	5. „ 2 30	0,181	0,200	0,138	27,5	31,0

Tabelle II.

1 Protokoll-Nr.	2 Versuchsanordnung	3 Glucose in 0,1 ccm: Vollblut mg	4 Glucose in 0,1 ccm: Plasma mg	5 Glucose in 0,1 ccm: Formelemente mg	6 Das Blut enthält Formelemente Vol.-Proz.	7 Die Glucosekonz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Serum
5	Frl. *S.* 8h Tee, ein Butterbrot.					
	1. Blutentnahme 11h50′	0,105	0,123	0,064	30,25	47,9
	125 g Rohrzucker per os.					
	2. Blutentnahme 12h40′	0,093	0,095	0,089	27	6,3
	3. „ 1 15	0,123	0,140	0,096	38,75	31,5
11	Frl. *S.* 8h Tee, Butterbrötchen.					
	1. Blutentnahme 11h15′	0,110	0,122	0,083	30,5	32
	125 g Rohrzucker per os.					
	2. Blutentnahme 12h15′	0,126	0,137	0,107	36,5	22
	3. „ 1 00	0,162	0,168	0,149	31,5	11,3
	4. „ 2 00	0,126	0,142	0,077	24,5	45,8
	5. „ 3 00	0,121	0,129	0,103	31,5	20,2

Über die einzelnen Versuche ist folgendes zu bemerken:

Kaninchenversuche.

Protokoll 7. Nach der verhältnismäßig hohen Zuckergabe (30 g Traubenzucker in 100 ccm Wasser) ist 40 Minuten später der Zuckergehalt des Plasmas um fast 100 Proz. des im nüchternen Zustande entnommenen Bluts gestiegen, während der Zuckergehalt der Formelemente sogar zurückgegangen ist (siehe auch Protokoll 15). Bei der dritten Blutentnahme ist auch der FZ stark angestiegen, bei der vierten trotz steigendem PLZ auf den Nüchternwert gefallen. 45 Minuten später ist die Kurvenrichtung umgekehrt: VBZ und PLZ nehmen ab, der FZ zu.

Protokoll 8. Im Verlauf der Hyperglykämie steigt der Zuckergehalt des Plasmas mehr als der der Formelemente. Bei der (physiologischen) Entzuckerung geben die Formelemente den Zucker schneller ab als das Plasma. Daß das Volumenprozent der Formelemente trotz steigendem Zuckergehalt anfangs fällt, wurde an mehreren Fällen beobachtet (vgl. Protokoll 15, 21, 23, 24, 27, 29).

Protokoll 9. 1 Stunde nach der Zuckergabe hat die Hyperglykämie den Höchstpunkt erreicht, wie übrigens in den meisten Versuchen. Bei der vierten Blutentnahme sind die Formelemente fast zuckerfrei (0,0018 Proz.), bei noch andauernder Hyperglykämie. 1 Stunde später ist der Zuckergehalt der Formelemente auf 0,062 Proz. gestiegen, während der PLZ abnimmt.

Protokoll 12. 2 Stunden nach der Zuckergabe ist der FZ um 89,3 Proz. geringer als der PLZ, steigt dann wieder an.

Protokoll 13. Ähnliche Kurve wie Protokoll 9: nach starker Entzuckerung der Formelemente steigt ihr Zuckergehalt wieder, so daß von der dritten Stunde die Kurven für PLZ und FZ konvergieren.

Protokoll 14. Die Zuckeranreicherung in den Formelementen dauert noch in der zweiten Stunde an, während der PLZ schon abnimmt. Die Kurven konvergieren also zwischen der zweiten und dritten Stunde (siehe auch Protokoll 15, 17, 18) und wieder zum Schluß (siehe auch Protokoll 7, 18, 13).

Protokoll 15. Abnahme des Volumenanteils der Formelemente bei steigendem VBZ und fallendem FZ. Erst, während der VBZ nach der ersten Stunde den höchsten Wert erreicht hat und langsam sich verringert, steigt der FZ stark an (s. auch Protokoll 17) und sinkt nach der dritten Blutentnahme.

Protokoll 17. Anstieg des FZ ähnlich wie in Versuch 15; Zuckerabgabe aber in kürzerer Zeit und in größerem Ausmaße als im Plasma.

Protokoll 18. Langsamer Anstieg des FZ; nach Zuckerabgabe in der dritten Stunde steigt der FZ in der vierten Stunde bei fallendem PLZ.

Versuche an Menschen.

Protokoll 5. Der Verlauf der Kurven zwischen erster und zweiter Blutentnahme entspricht den meisten Tierkurven am Ende der alimentären Hyperglykämie. Der Zuckeranstieg im Plasma geht auch hier steiler als in den Formelementen.

Protokoll 11. Der Anstieg der Zuckerkonzentration dauert bis zur dritten Stunde. Dann geben die Formelemente Zucker in großem Ausmaße

ab unter Verminderung ihres Volumenanteils. Sie nehmen aber gleich wieder Zucker auf, so daß zum Schluß die Kurven für PLZ und FZ wieder konvergent sind.

Mensch und Tier (Kaninchen) zeigen, wie aus den mitgeteilten Versuchen ersichtlich, nach der Glucoseaufnahme eine Zunahme des Blutzuckers, die sich in verschiedener Weise auf Plasma und Formelemente verteilt. Immer liegt der Wert für FZ unterhalb des Wertes für VBZ und PLZ, beim Nüchtern- wie auch beim Höchstwert. Der Höchstwert beider Blutbestandteile liegt fast immer 1 Stunde nach der Zuckergabe. Nur bei sehr starker Hyperglykämie und wenn die Nüchternwerte von PLZ und FZ eine große Differenz zeigen, steigt der Blutzucker noch 1 Stunde länger als der PLZ (s. Protokoll 14, 15, 17, 18). Ein zweiter Befund, der bei allen Versuchen der Reihe zu verzeichnen ist, ist, daß der Zuckerzuwachs im Plasma und in den Formelementen nicht gleich ist. Während VBZ und PLZ in steilem Winkel ansteigen, vollzieht sich die Zuckeranreicherung der Formelemente viel langsamer und in geringerem Grade. Beim Abfall der Kurve tritt der umgekehrte Vorgang ein: PLZ und VBZ fallen langsamer als FZ. Die Formelemente geben also in diesen Versuchen den Zucker schneller ab, als sie ihn aufnehmen. Häufig stürzt der FZ-Wert nach einem Maximum steil ab (s. Protokolle 9, 10, 12, 13, 17), geht aber dann, während PLZ und VBZ langsam abnehmen, wieder aufwärts (Protokolle 7, 12, 13, 18).

Die Versuche an Menschen und an Kaninchen weisen keine prinzipiellen Unterschiede des Kurvenverlaufs auf.

II. Verteilung des Zuckers auf Plasma und Formelemente unter Insulin.

A. Nach alimentärer Hyperglykämie.

Die Hyperglykämie wurde wie oben durch Glucoselösung mit der Magensonde erzeugt. 1 Stunde später wurde eine Blutentnahme vorgenommen (zweite Blutentnahme der Protokolle) und gleich danach Insulin subkutan gespritzt. Die übrige Versuchsanordnung war wie oben angegeben.

Kaninchenversuche.

Protokoll 20. Trotz angeblicher Nüchternheit zeigt das Tier wieder einen so hohen Anfangswert wie in Protokoll 18. (Es starb beim nächsten Versuch nach der Zuckergabe.) Die Hyperglykämie ist noch nach der fünften Blutentnahme sehr stark, aber die Verteilung des Zuckers auf Plasma und Formelemente zeigt einen Unterschied gegenüber den Versuchen ohne Insulin: der PLZ ist in den 30 Minuten zwischen vierter und fünfter Entnahme um etwa 10 Proz. gefallen, der FZ gar nicht. Das tritt noch deutlicher bei der letzten Blutentnahme (3½ Stunden nach der Insulingabe) in Erscheinung. Der VBZ entspricht dem Anfangswert; er ist, wie PLZ nach

Tabelle III.

Versuche mit Insulin und alimentärer Hyperglykämie.

1	2	3	4	5	6	7
Protokoll-Nr.	Versuchsanordnung	Glucose in 0,1 ccm			Das Blut enthält Form-elemente	Die Glucose-konz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Serum
		Voll-blut mg	Plasma mg	Form-elemente mg	Vol.-Proz.	
20	Kaninchen 3.					
	Angebl. 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h15′	0,193	0,204	0,167	28,75	18,1
	17 g Glucose per os.					
	2. Blutentnahme 10h15′	0,303	0,355	0,176	29	50,4
	0,5 E. Insulin *Tetewop* 10 30					
	3. Blutentnahme 11 00	0,341	0,385	0,248	31,5	35,6
	4. „ 11 30	0,309	0,365	0,174	29,25	52,3
	5. „ 12 00	0,298	0,335	0,174	23	48,1
	6. „ 2 00	0,195	0,188	0,213	27,75	— 13,3
21	Kaninchen 2.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h30′	0,106	0,115	0,067	19	41,7
	18 g Glucose in 60 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h30′	0,242	0,273	0,091	17	66,6
	1 E. Insulin *Tetewop* subkutan.					
	3. Blutentnahme 12h 00′	0,215	0,236	0,123	18,75	47,9
	4. „ 12 30	0,201	0,217	0,129	18,5	40,5
	5. „ 2 30	0,100	0,088	0,156	17,5	— 61,4
22	Kaninchen 2.					
	Angebl. 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h50′	0,123	0,135	0,082	22	39,4
	15 g Glucose in 60 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 12h15′	0,238	0,258	0,176	24,5	31,8
	1 E. Insulin *Tetewop* subkutan.					
	3. Blutentnahme 1h15′	0,163	0,184	0,080	20	56,5
	4. „ 2 30	0,121	0,105	0,161	23,5	— 53,6
23	Kaninchen 4, 4300 g.					
	Nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h30′	0,107	0,137	0,075	31,5	48,8
	15 g Glucose in 60 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h30′	0,131	0,144	0,101	26,2	25,7
	0,5 E. Insulin *Kahlbaum*.					
	3. Blutentnahme 12h30′	0,098	0,080	0,146	27	— 82,5
	4. „ 1 30	0,085	0,075	0,112	27	— 49,3
	5. „ 2 30	0,080	0,089	0,054	26	39,3
24	Kaninchen 5, 4200 g.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h15′	0,099	0,115	0,058	28,1	49,6
	15 g Glucose in 60 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h15′	0,210	0,232	0,153	27,5	34,1
	1 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	3. Blutentnahme 12h15′	0,135	0,151	0,092	27,25	39,8
	4. „ 1 15	0,105	0,101	0,118	23,4	— 16,8
	5. „ 1 45	0,110	0,131	0,055	27,75	59,9
	6. „ 2 30	0,114	0,129	0,077	28,75	40,3

Tabelle III (Fortsetzung).

1	2	3	4	5	6	7
Protokoll-Nr.	Versuchsanordnung	Glucose in 0,1 ccm			Das Blut enthält Formelemente Vol.-Proz.	Die Glucosekonz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Serum
		Vollblut mg	Plasma mg	Formelemente mg		
27	Kaninchen 4.					
	Etwa 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h30'	0,099	0,113	0,077	38,5	31,9
	15 g Glucose in 60 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h30'	0,169	0,187	0,117	25,75	37,4
	1,5 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	3. Blutentnahme 12h30'	0,099	0,103	0,088	26,75	14,6
	4. „ 1 30	0,099	0,094	0,114	28,4	— 21,3
	5. „ 2 30	0,113	0,119	0,099	29,5	17,2
29	Kaninchen 4.					
	Angebl. 18 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h15'	0,138	0,145	0,121	29	16,5
	20 g Glucose in 60 ccm Aq.					
	2. Blutentnahme 11h15'	0,253	0,295	0,128	25	56,5
	1,5 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	3. Blutentnahme 12h15'	0,150	0,159	0,127	27,5	20,1
	4. „ 1 15'	0,134	0,133	0,136	24,25	— 2,25
	5. „ 2 30	0,088	0,086	0,094	26	— 9,3

dem Höchststand der Hyperglykämie, kontinuierlich gefallen. Aber der Zuckergehalt der Formelemente ist gestiegen, so daß sie zuckerreicher als Vollblut und Plasma sind; ein Befund, der in den Versuchen ohne Insulin nie zu verzeichnen war, aber bei ausgesprochener Insulinwirkung konstant auftritt.

Der prozentuale Volumenanteil der Formelemente verringert sich zwischen der dritten und fünften Blutentnahme (½ bis 1½ Stunden nach Insulingabe) von 31,5 bis 23, am meisten zwischen vierter und fünfter, obgleich der FZ gleichbleibt.

Protokoll 21. Der FZ steigt ständig, während PLZ und VBZ nach der Insulingabe steil abfallen, steiler als bei der Entzuckerung ohne Insulin. So ist zum Schluß (2 Stunden nach der Insulingabe) der FZ doppelt so hoch, aber der PLZ um etwa 23 Proz. geringer als im Nüchternwert. Die Glucosekonzentration ist also um 61 Proz. höher als im Plasma.

Protokoll 22. Der FZ fällt zunächst wie in den Versuchen ohne Insulin beim Abklingen der Hyperglykämie, steigt dann aber über den VBZ und PLZ.

Protokoll 23. Die verhältnismäßig kleine Glucosegabe (etwa 3,5 g auf 1 kg Tier) hat nur eine geringe Hyperglykämie zur Folge. Die Entzuckerung nach Insulin wäre kaum von der physiologischen zu unterscheiden, wenn nicht nach der Insulingabe bis zur dritten Stunde der FZ den PLZ um einen bedeutenden Prozentsatz übertreffen würde. Zum Schluß des Versuchs steigt der Plasmazucker wieder an (siehe auch Protokolle 24, 28, 27, 30, 31).

Protokoll 24. Auch hier ein Verlauf der FZ-Kurve, der ähnlich bei den Versuchen ohne Insulin vorkommt (z. B. Protokoll 12), aber nicht unterhalb der PLZ-Kurve bleibt wie dort, sondern sich mit ihr kreuzt (vierte Blutentnahme 2 Stunden nach Insulingabe). Die Richtung der Volumenprozent-

kurve der Formelemente entspricht nach Insulingabe der PLZ-Kurve (siehe auch Protokolle 21, 33), d. h. mit steigender Blutkonzentration (Flüssigkeitsabgabe aus dem Blute) ist in dem Plasma eine Zuckerkonzentrationssteigerung. Dies ist aber sowohl ohne wie mit Insulin der seltenere Befund am Schluß der Versuche (siehe hingegen Protokolle 9, 11, 12, 14, 20, 22, 35, 39, in denen der FZ steigt mit steigendem Volumenprozentanteil der Formelemente, während der PLZ fällt).

Protokoll 27. Auch hier ausgesprochen mehrphasiger Verlauf der FZ-Kurve mit Überschneidung der PLZ-Kurve bei der vierten Blutentnahme. Bei diesem Versuchstier vermindert sich stets nach der ersten Blutentnahme der Volumenprozentanteil der Formelemente trotz steigendem Plasmazucker, was bei Tier 2 auch manchmal beobachtet wurde.

Protokoll 29. Der FZ steigt kaum während der Dauer der Hyperglykämie, geht dann aber in der zweiten Stunde nach Insulingabe bei fallendem PLZ aufwärts, um dann gemeinsam mit dem PLZ abzusinken. Ob hier die Verteilungswirkung des Insulins durch die hohe Zuckergabe vermindert oder aus dem gleichen Grunde die Insulinwirkung in größerem Ausmaße erst später auftritt, sei dahingestellt.

B. Verteilung des Zuckers auf Plasma und Formelemente unter Insulinwirkung ohne experimentelle Hyperglykämie.

a) Versuche an normalen Kaninchen.

Die Versuche wurden an nichtnüchternen Tieren ausgeführt (etwa 2 Stunden nach der Fütterung), um toxische Wirkungen des Insulins zu vermeiden. Nach der ersten Blutentnahme wurden 0,5 bis 1,5 Einheiten Insulin subkutan gespritzt. Außer einer leichten Dyspnoe wurden selbst bei ausgesprochener Hypoglykämie keine Symptome des Hyperinsulinismus beobachtet.

Protokoll 28. Der VBZ sinkt kontinuierlich, der PLZ sinkt bis zur letzten Blutentnahme, um hier um mehr als 10 Proz. zu steigen. Dem Plasma entgegengesetzt verhalten sich die Formelemente: ihr Zuckergehalt steigt bis zur dritten Stunde nach der Insulingabe; dann geben sie in stärkerem Maße Zucker ab, ähnlich wie nach der Hyperglykämie in Protokollen 7, 9.

Protokoll 30. 1 Stunde nach der Insulingabe hat der Zuckergehalt beider Blutkomponenten erheblich abgenommen, aber der der Formelemente weniger als der des Plasmas, so daß die Kurven sich wieder kreuzen. Der Wert des Plasmazuckers ist bei der zweiten Blutentnahme gleich dem bei der dritten. Trotz steigender VBZ-Werte und kaum veränderten Hämatokritwerten; die Abnahme der Hypoglykämie ist also lediglich dem ansteigenden FZ zuzuschreiben. Das dauert aber nur bis zur nächsten Blutentnahme. Dann wird das Verteilungsverhältnis wieder ähnlich dem ohne Insulin.

Protokoll 33. Bis zur dritten Blutentnahme (2 Stunden nach der Insulingabe) nimmt PLZ und VBZ und auch der FZ ab. Das Verhältnis von PLZ und FZ ist großen Schwankungen unterworfen, so daß die Kurven sich in jeder Stunde wieder schneiden. Am Schluß des Versuchs steigt PLZ und VBZ und der FZ fällt.

Tabelle IV.

Versuche mit Insulin ohne alimentäre Hyperglykämie.

1	2	3	4	5	6	7
Protokoll-Nr.	Versuchsanordnung	Glucose in 0,1 ccm: Vollblut mg	Glucose in 0,1 ccm: Plasma mg	Glucose in 0,1 ccm: Formelemente mg	Das Blut enthält Formelemente Vol.-Proz.	Die Glucosekonz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Serum
	a) Bei Kaninchen.					
28	Kaninchen 5.					
	Nicht nüchtern (?).					
	1. Blutentnahme 10h20′	0,108	0,128	0,066	32	48,4
	0,5 E. Insulin *Kahlbaum* subk. *).					
	2. Blutentnahme 11h30′	0,097	0,105	0,078	27,5	25,7
	3. „ 12 30	0,090	0,088	0,096	24,5	— 9,1
	4. „ 2 00	0,083	0,103	0,019	23,75	81,6
30	Kaninchen 5.					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h20′	0,121	0,129	0,093	22,5	27,9
	1 E. Insulin *Kahlbaum* subk. **).					
	2. Blutentnahme 11h20′	0,057	0,055	0,064	22,5	— 16,5
	3. „ 12 20	0,064	0,055	0,096	22	— 74,5
	4. „ 1 20	0,081	0,088	0,053	20	39,8
	5. „ 2 30	0,097	0,112	0,044	21,9	60,7
33	Kaninchen 5.					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h45′	0,115	0,122	0,096	25,1	21,2
	1,5 E. Insulin *Kahlbaum* subk. ***).					
	2. Blutentnahme 10h45′	0,045	0,043	0,051	24,3	— 18,6
	3. „ 11 45	0,033	0,038	0,015	21,25	60,5
	4. „ 12 45	0,051	0,042	0,086	22	–105
	5. „ 2 00	0,058	0,065	0,035	23,25	46,2
34	Kaninchen 2, 2200 g.					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h45′	0,112	0,119	0,084	20,25	29,4
	0,5 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	2. Blutentnahme 11h45′	0,041	0,036	0,062	19,5	— 72,2
	3. „ 12 45	0,027	0,019	0,066	17,25	–247,0
	4. „ 1 45	0,022	0,026	0,004	18,15	84,6
	5. „ 2 30	0,053	0,047	0,091	13,75	— 93,5
35	Kaninchen 4, 4300 g.					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 10h15′	0,109	0,112	0,100	24	20,0
	1,5 E. Insulin subkutan.					
	2. Blutentnahme 11h15′	0,079	0,076	0,072	23	5,25
	3. „ 12 15	0,069	0,062	0,091	21,9	— 44,4
	4. „ 1 15	0,077	0,065	0,114	24,4	— 56,9
	5. „ 2 15	0,085	0,092	0,060	22	34,8

*) D. h. 0,12 E. pro kg Körpergewicht.
**) D. h. 0,24 E. „ „ „
***) D. h. 0,36 E. „ „ „

Tabelle IV (Fortsetzung).

1 Protokoll-Nr.	2 Versuchsanordnung	3 Glucose in 0,1 ccm: Vollblut mg	4 Glucose in 0,1 ccm: Plasma mg	5 Glucose in 0,1 ccm: Formelemente mg	6 Das Blut enthält Formelemente Vol.-Proz.	7 Die Glucosekonz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Serum
	b) Bei normalen Menschen.					
36	Dr *B.*, etwa 60 kg.					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h50′	0,104	0,107	0,100	40	6,54
	3 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	2. Blutentnahme 10h50′	0,083	0,088	0,074	34,25	15,9
	3. „ 11 20	0,084	0,088	0,076	31,25	13,6
	4. „ 12 20	0,076	0,083	0,063	35,25	24,1
37	Dr. *L.*, etwa 80 kg.					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h50′	0,119	0,123	0,110	34,25	10,6
	4 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	2. Blutentnahme 10h35′	0,094	0,103	0,077	34	25,2
	3. „ 11 35	0,093	0,102	0,077	36	24,5
	4. „ 1 05	0,091	0,099	0,077	36,25	22,2
38	Dr. *A.*					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h55′	0,086	0,094	0,068	30,5	27,7
	5 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	2. Blutentnahme 10h25′	0,086	0,082	0,094	33	— 14,6
	3. „ 11 10	0,076	0,082	0,065	34,1	20,7
	4. „ 12 40	0,072	0,076	0,063	29,25	17,1
39	Dr. *L.*					
	Nicht nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h45′	0,117	0,128	0,098	36,2	23,4
	6 E. Insulin *Kahlbaum* subkutan.					
	2. Blutentnahme 10h15′	0,107	0,107	0,107	29,2	0
	3. „ 11 40	0,091	0,094	0,084	30,5	10,6
	4. „ 1 10	0,096	0,090	0,107	36,2	— 18,9
	c) Versuche an diabetischen Patienten.					
19	Pat. *M.*, 16 Jahre, 30. I.					
	Kein Zucker im Urin, keine Acidose. Ikterus.					
	Etwa 15 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h25′	0,502	0,572	0,369	33	35,5
	20 E. Insulin Welcome 9 30					
	2. Blutentnahme 10 00	0,502	0,572	5,353	31,75	38,3
	3. „ 10 45	0,341	0,356	0,307	30	13,75
25	Pat. *M.*, 16 Jahre, 31. III.					
	Kein Zucker im Urin, keine Acidose.					
	Etwa 15 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 9h15′	0,417	0,460	0,326	32,25	29,1
	20 E. Insulin Welcome subkutan.					
	2. Blutentnahme 10h15′	0,394	0,409	0,363	32	11,25
	3. „ 10 50	0,347	0,319	0,403	33,25	— 26,3

Tabelle IV (Fortsetzung).

1	2	3	4	5	6	7
Protokoll-Nr.	Versuchsanordnung	Glucose in 0,1 ccm			Das Blut enthält Formelemente Vol.-Proz.	Die Glucosekonz. ist in den Formelementen um Proz. gering. als im Plasma
		Vollblut mg	Plasma mg	Formelemente mg		
31	Pat. *M.*, 16 Jahre, 15. IV. Kein Zucker im Urin, keine Acidose. Etwa 15 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 8h50′	0,325	0,345	0,291	37,75	15,7
	20 E. Insulin *Gans*					
	2. Blutentnahme 9h50′	0,323	0,325	0,319	38,25	1,85
	3. „ 10 40	0,293	0,355	0,179	35,25	49,6
26	Herr *Sch.*, 60 Jahre, 30. III. Urinzucker: 0,6 Proz. Keine Acidose. Etwa 15 Stdn. nüchtern. Vorher Gemüsetag.					
	1. Blutentnahme 9h15′	0,204	0,255	0,100	33	60,8
	10 E. Insulin *Welcome* 9 20					
	2. Blutentnahme 10 20	0,255	0,231	0,235	29	— 1,73
	3 „ 11 50	0,163	0,149	0,190	34,25	— 27,5
32	Herr *Sch.*, 60 Jahre, 15. IV. Urinzucker: 0,5 Proz. Keine Acidose. Etwa 15 Stdn. nüchtern.					
	1. Blutentnahme 8h45′	0,195	0,203	0,177	30	12,8
	10 E. Insulin *Welcome* subkutan.					
	2. Blutentnahme 9h50′	0,105	0,113	0,081	25	28,3
	3. „ 10 35	0,109	0,066	0,206	31	—212,0

Protokoll 34. Die (auf das Kilogramm Körpergewicht berechnete) gleiche Insulinmenge wie in Protokoll 30 ruft bei dem kleinen Tiere eine viel stärkere Hyperglykämie hervor. Der VBZ fällt bis nach der vierten, der PLZ bis nach der dritten, der FZ bis nach der zweiten Blutentnahme. Bemerkenswert ist die hochgradige Entzuckerung der Formelemente bei der vierten und die noch stärkere Zuckeraufnahme bei der fünften Blutentnahme. Auch hier zeigt der Verlauf der FZ-Kurve starke Zacken (siehe auch Protokolle 9, 7, 12, 14, 22, 24, 30, 33). Trotz der besonders heftigen Hypoglykämie bei kleiner Menge an Formelementen zeigt das Tier außer einer leichten Dyspnoe in der zweiten bis vierten Stunde keine sogenannten Hyperinsulinismus-Symptome.

Protokoll 35. Die hypoglykämische Insulinwirkung ist (wie immer bei diesem Tier, siehe auch Protokolle 23, 27, 29) während der Versuchsdauer gering und dauert nur bis nach der zweiten Stunde. Auch die Verschiebungswirkung tritt erst bei der dritten Blutentnahme hervor (Tier 5, das gleich groß ist, zeigt diese Wirkung bei gleicher Insulindosis schon nach der zweiten Entnahme).

Die wesentlichsten Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe sind schon bei der Erläuterung der Protokolle hervorgehoben. Beachtens-

wert scheint ein Vergleich der Protokolle 28, 30 und 33; das gleiche Tier wurde mit steigenden Insulindosen gespritzt. Bei 0,12 Einheiten pro Kilogramm Tier steigt der FZ bis nach der dritten Blutentnahme und fällt dann wie in den Hyperglykämieversuchen ohne Insulin; übersteigt aber an einer Stelle — im Gegensatz zu den Versuchen ohne Insulin — den PLZ. Bei der doppelten Insulinmenge vermindert sich zuerst, wie PLZ und VBZ, auch FZ, aber in geringerem Maße; dann tritt eine starke Zuckeranreicherung in den Formelementen ein, die über den Anfangswert (2 Stunden nach der Fütterung) hinausgeht. Bei den nächsten Blutentnahmen nimmt der FZ ab, bedeutend stärker als anfangs. Die dreifache Insulinmenge läßt den FZ bis zur dritten Stunde (nach der dritten Blutentnahme) abnehmen, erzeugt also eine Hypoglykämie in beiden Blutkomponenten. Aber dann tritt, wie in der vorhergehenden Kurve, eine Anreicherung ein, die den FZ auf 105 Proz. gegenüber dem PLZ vermehrt. Bei der letzten Blutentnahme ist der FZ wieder weit unter den PLZ gesunken.

b) Die Versuche an normalen Menschen.

Es wurden nach der Nüchternblutentnahme (etwa 2 bis 3 Stunden nach einem leichten Frühstück) 3 bis 6 Einheiten Insulin subkutan gespritzt und das Blut in gewissen Zeitabständen wie in den vorigen Versuchen untersucht.

Protokoll 36. Daß die Verschiebungswirkung nicht beobachtet wird, kann an der kleinen Insulinmenge (etwa 0,05 Einheiten auf 1 kg Körpergewicht) oder daran, daß diese Wirkung in die erste Stunde fällt (siehe auch Protokolle 38 und 39), liegen. Der VBZ von 0,076 ist wohl auf die Insulinwirkung zurückzuführen.

Protokoll 37. Kurve ähnlich wie Protokoll 36. Die Insulinmenge ist ebenfalls 0,05 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Die Entzuckerung dauert bei *B.* länger als bei *L.*

Protokoll 38. Die hypoglykämische Wirkung prägt sich im Plasma aus, da die Entzuckerung der Formelemente nur geringgradig ist. ½ Stunde nach der Insulingabe ist der VBZ unverändert, der PLZ gefallen und dementsprechend der FZ so gestiegen, daß er die Kurve des PLZ und des VBZ überkreuzt: die an allen Kaninchenversuchen beobachtete Verschiebungswirkung.

Protokoll 39. Der gleichen Versuchsperson wie in Protokoll 37 wurde 50 Proz. Insulin mehr gespritzt. Der PLZ hat in gleichem Maße wie oben schon nach 30 Minuten abgenommen, hingegen ist der FZ um 10 Proz. gestiegen.

Wenn man die Insulinmengen pro Kilogramm Körpergewicht in Rechnung stellt und beachtet, daß im Tierversuch mit viel größeren Dosen gearbeitet wurde, kann man das Ergebnis der Menschen- und der Tierversuche als gleichsinnig bezeichnen.

c) Versuche an Diabetikern.

Protokoll 19. Patient 16 Jahre. Schwerer jugendlicher Diabetes. Vor etwa 14 Tagen Aufnahme in präkomatösem Zustand mit schwerer Acidose und Glycosurie. Unter großen Insulindosen (bis 150 Einheiten pro Tag) besserte sich der Zustand schnell. Verschwinden der Acidose und keine Zuckerausscheidung im Harn. Die Differenz zwischen PLZ und FZ ist groß, aber prozentual nicht höher als in vielen anderen Versuchen (siehe Protokoll 11). Unter Insulineinwirkung sinkt auch hier der PLZ viel stärker als der FZ.

Protokoll 25. Derselbe Patient wie in Protokoll 19, 2 Monate später. Er erhält dreimal 20 Einheiten pro Tag. Der Nüchtern-BZ ist gegenüber dem vorigen Versuch vermindert, geht aber durch Insulingabe nicht stärker zurück. Bemerkenswert ist das völlig andere Verhalten des FZ: im Protokoll 19 geht er zurück, hier steigt er bei fallendem PLZ, so daß nun auch die Kurvenüberschneidung wie bei normalem Tier und Mensch eintritt.

Protokoll 31. Der gleiche Patient wie Protokoll 19 und 25. Während der VBZ fällt, ist der PLZ bei der dritten Blutentnahme über den Ausgangspunkt gestiegen, der FZ schon bei der zweiten Blutentnahme.

Protokoll 26. Seit 2 Jahren besteht Diabetes. Es ist bemerkenswert, daß 1 Stunde nach Insulingabe der VBZ gestiegen ist. Man würde an Nahrungsaufnahme denken, wenn nicht der PLZ sich um 10 Proz. vermindert hätte. Es ist dementsprechend eine starke Zuckeraufnahme der Formelemente nachweisbar. Zum Schluß tritt eine Entzuckerung beider Blutkomponenten ein, die aber, wie in vielen Tierversuchen, in den Formelementen weniger stark sich auswirkt, so daß die Kurven sich noch stärker gegeneinander verschieben (siehe auch zweite Blutentnahme bei Potokollen 30, 33, 34).

Protokoll 32. Gleicher Patient wie in Protokoll 26, etwa 1 Stunde nach der Insulingabe ist der Zuckergehalt der Blutkomponenten beinahe normal. Dann erst tritt die Verschiebungswirkung in außerordentlich starkem Maße ein.

Beim Vergleich der Versuche mit und ohne Insulin sind zwei prinzipielle Unterschiede zu verzeichnen.

1. Die Entzuckerung wird durch Insulin beschleunigt. Während in Tabelle I und II der Abfall des PLZ und VBZ langsam vor sich geht, fällt der VBZ und PLZ unter genügender Insulingabe schnell, wie es allgemein bekannt ist.

2. Der Verlauf und die Lage der FZ-Kurve verändert sich unter Insulinwirkung. Nach der Zuckergabe ohne Insulin konnte festgestellt werden, daß die Formelemente den Zucker schneller abgeben, als sie ihn aufnehmen, d. h. bestrebt sind, sich vom reduzierenden Material zu befreien. Doch fällt auf, daß nach einer starken Entzuckerung stets wieder eine bedeutende Zuckeraufnahme eintritt, obgleich gleichzeitig VBZ und PLZ sinken. Eine Erklärung dieses Vorgangs dürfte der Kurvenverlauf des FZ nach Insulin liefern. Denn bei kleinen Insulindosen (s. Protokolle 28, 38, 39) fällt wohl der VBZ und PLZ, der FZ steigt aber. Ferner wurde darauf hingewiesen, daß bei hochgradiger Hyperglykämie, wenn die Anfangs-(Nüchtern- oder Normal-)Werte

von PLZ und FZ große Unterschiede zeigen, der FZ noch etwa 1 Stunde länger als der VBZ und PLZ zunimmt. Möglicherweise haben wir es hier mit der Wirkung des endogenen Insulins zu tun (1).

Einen weiteren Unterschied zwischen den Versuchen mit und ohne Insulin bietet die Lage der FZ-Kurve zur PLZ-Kurve. Ohne Insulin ist der PLZ immer höher als der FZ. Insulin bewirkt eine Veränderung der Zuckerverteilung innerhalb des Blutes; die Formelemente werden zuckerreicher als das Plasma. Diese Angaben sind eine Bestätigung der wichtigen Arbeiten von *Loewi* und *Häusler* (2). Daß am Schluß der Insulinkurven bei ansteigendem PLZ der FZ fällt, kann ungezwungen auf ein Abklingen der Insulinwirkung zurückgeführt werden.

Am wenigsten einheitlich ist das Verhalten der Volumenanteile der Formelemente und des Plasmas. Im allgemeinen steigt mit steigendem FZ der Volumenanteil der Formelemente. Auch hier finden sich aber sehr viele Ausnahmen. Dennoch läßt sich für die Mehrzahl der Versuche eine Beziehung zwischen Insulin und Volumenanteil der Blutkomponenten ableiten. Wenn man nämlich den Anstieg des FZ bei fallendem PLZ betrachtet [wie beim Abklingen der Hyperglykämie, Protokolle 9, 11, 7, 18, 12 (4. Blutentnahme), 14; auch nach Insulingabe, Protokolle 20, 22, 27 (4. Blutentnahme), 25, 32, 39], bemerkt man fast immer eine Vergrößerung des F-Volumenanteils. Demnach würde möglicherweise das Insulin bei endogener wie bei exogener Provenienz das Blut eindicken. Bei verhältnismäßig großen Mengen, wie im Tierversuch, tritt eine starke Entzuckerung beider Blutkomponenten ein, und hierbei eine Zunahme des Plasmavolumens [Protokolle 33 (2. und 3. Blutentnahme), 34 (2. und 3. Blutentnahme), 20 (3. und 4. Blutentnahme), 22 (3. Blutentnahme)].

Zusammenfassung.

I. Alimentäre Hyperglykämie ohne Insulin.

1. Bei allen Versuchen ist der Formelementzucker geringer als Plasmazucker und Vollblutzucker.

2. In allen Versuchen steigen der Plasmazucker und Vollblutzucker steiler als der Formelementzucker.

3. Der Anstieg des Formelementzuckers geht flacher als der Abstieg, d. h. die Formelemente geben den Zucker schneller ab, als sie ihn aufnehmen.

4. Häufig sinkt die Formelementzucker-Kurve von einem Höchstwert steil ab und steigt darauf wieder an.

5. Die Versuche an Tieren (Kaninchen) und an Menschen stimmen prinzipiell überein.

II. Entzuckerung durch Insulin.

1. Plasmazucker und Vollblutzucker werden niedriger als der Nüchtern- bzw. normale Zuckerwert, der Formelementzucker höher. Dabei steigt der Gehalt der Formelemente an Zucker über den des Plasmas; ein Befund, der bei den Fällen ohne Insulin nie beobachtet wurde. Dieser in vivo gemachte Befund der „Verteilungswirkung" des Insulins stimmt mit den Angaben von *O. Loewi* und *H. Häusler* über die Wirkungsweise des Insulins extra corpus auf die Verteilung der Glucose auf Blutkörperchen und flüssiges System überein.

2. Beim Abklingen der Insulinwirkung fällt der Formelementzucker, während Vollblutzucker und Plasmazucker ansteigen.

3. Geringe Insulinmengen vermehren den Volumenanteil der Formelemente, große vermindern ihn.

Literatur.

1) Vgl. hierzu *Ege, Gottlieb* und *Rakestraw*, Amer. Journ. of Phys. **72**, 1924. — 2) *H. Häusler* und *O. Loewi*, Pflügers Arch. **210**, 238, 1925; ferner diese Zeitschr. **156**, 295, 1925; *H. Häusler* und *O. Heesch*, Pflügers Arch. **210**, 545, 1925; *H. Häusler* und *R. Margarido*, ebendaselbst **210**, 566, 1925; vgl. besonders auch *Wiechmann*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **41**, 462, 1924. Vgl. auch *Zondek* und *Ucko*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **148**, 111, 1925.

Lebenslauf

Ich, Margot Sperling, bin am 5. Februar 1892 als Tochter des Kaufmanns Georg Sperling in Berlin geboren. Die Schulbildung erhielt ich zuerst durch Privatunterricht, dann im städtischen Luisen-Lyzeum in Berlin. Während der Jahre 1910 bis 1913 besuchte ich die Soziale Frauenschule von Dr. Alice Salomon und arbeitete in der Arbeiterinnen- und Kinder-Fürsorge. Von 1914 bis 1917 war ich als freiwillige Schwester vom Roten Kreuz im Reservelazarett Kunstgewerbe-Museum und bestand 1916 das Schwestern-Staatsexamen. Nachdem ich 1920 die Reifeprüfung als Extraneer abgelegt, studierte ich Medizin und bestand im Dezember 1924 das medizinische Staatsexamen. Im praktischen Jahre arbeitete ich in der II. medizinischen Poliklinik und der chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts.